https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-76-82

Информационное обеспечение мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы

О. М. Кудрявцева, В. А. Кожевников*, Ю. И. Яшечкин, С. А. Бугоркова

ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Россия, г. Саратов

Резюме

Актуальность. *Широкое использование информационных технологий, как при создании базы данных по результатам мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы у лиц, привитых вакциной чумной живой, так и для прогнозирования эффективности мероприятий по специфической профилактики чумы на конкретной территории, направлено на обеспечение эпидемиологического надзора за чумой на территориях природных очагов инфекции.* ***Цель работы*** *– анализ эффективности применения созданной пополняемой базы данных, позволяющей проводить накопление, архивирование и систематизацию результатов иммунологического мониторинга для информационного обеспечения санитарно-эпидемиологического надзора за чумой на территориях природных очагов инфекции.* ***Материалы и методы.*** *В базу данных были включены результаты проспективного когортного наблюдательного исследования. База данных была создана на платформе Microsoft Access 8.0., интерактивной среды разработки программного обеспечения Visual Basic 6.0 с запросами VB (Visual Basic) и (или) SQL (structured query language). Для хранения данных использованы файлы формата TXT, подключенные к базе данных.* ***Результаты и обсуждение.*** *Архивированы постоянные (регион проживания, возраст, пол, группа крови, геновариванты человеческого лейкоцитарного антигена HLA) и вариативные (показатели клеточного и гуморального иммунитета) параметры, полученные в результате мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы у лиц, иммунизированных вакциной чумной живой по эпидемическим показаниям. С использованием информационного обеспечения Базы данных проведена оценка состояния противочумного иммунитета и определены скрининговые показатели иммунного статуса у контингента риска, характеризующие индивидуальную реакцию на прививку.* ***Выводы.*** *Внедрение информационных технологий, являющихся основой многофакторного управления рисками вакцинопрофилактики, основанных на использовании современных баз для сбора, хранения и анализа данных, позволяет принимать управленческие решения по оптимизации объема и сроков проведения мероприятий по специфической профилактике чумы на территориях природных очагов инфекции и в учреждениях, обеспечивающих выполнение работ с возбудителями особо опасных инфекций.*

Ключевые слова: *вакцина чумная живая, иммунологический мониторинг, база данных, прогнозирование, персонифицированный подход*

Конфликт интересов не заявлен.

Благодарность

Выражаем благодарность руководству и сотрудникам Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Калмыкия, ФКУЗ «Элистинская противочумная станция», ФКУЗ «Астраханская противочумная станция» за помощь в организации сбора клинического материала.

Для цитирования: *Кудрявцева О. М., Кожевников В. А., Яшечкин Ю. И. и др. Информационное обеспечение мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 76–82. https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-3-76-82.*

Information support for monitoring post-vaccination immunity against plague

*OM Kudryavtseva, VA Kozhevnikov**, Yul Yashechkin, SA Bugorkova*

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe" Rospotrebnadzor, Russia, Saratov

Abstract

Relevance. *The widespread use of information technologies, both when creating a database based on the results of immunological monitoring of persons vaccinated with the live plague vaccine, and for predicting the effectiveness of measures for specific prevention of plague in a specific territory, is aimed at ensuring epidemiological surveillance of plague in the territories of*

* *Для переписки: Кожевников Виталий Александрович, младший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, Россия, Саратов, ул. Университетская, 46. +7 (8452) 26-21-31 (служебный), Факс +7 (8452) 51-52-12 (служебный). 787868@mail.ru. ©Кудрявцева О. М. и др.*

** *For correspondence: Kozhevnikov Vitaliy A., Junior Researcher, Immunology Department, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe» of Rospotrebnadzor, 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russia. +7 (8452) 26-21-31 (service), Fax +7 (8452) 51-52-12 (service). 787868@mail.ru. ©Kudryavtseva OM et al.*

natural foci of infection. The aim of the work was to analyze the application of the created replenished database, which allows accumulating, archiving and systematizing the results of immunological monitoring of persons vaccinated against plague for informational support of sanitary and epidemiological surveillance of plague in the territories of natural foci of infection. ***Materials and methods.*** *The database included the results of a prospective cohort observational study. The database was created on the Microsoft Access 8.0 platform, an interactive software development environment for Visual Basic 6.0 with VB (Visual Basic) and / or SQL (structured query language) queries. To store the data, TXT files connected to the database were used.* ***Results.*** *Permanent (region of residence, age, sex, blood group, genovariants of the human leukocyte antigen HLA) and variable (indicators of cellular and humoral immunity) parameters obtained as a result of long-term immunological monitoring of persons vaccinated with the live plague vaccine according to epidemic indications have been archived. Using the information support of the Database, an assessment of the state of anti-plague immunity was carried out and screening indicators of the immune status of the contingent at risk were determined, characterizing the individual response to vaccination.* ***Conclusions.*** *The introduction of information technologies, which are the basis for multifactorial risk management of vaccine prevention, based on the use of modern databases for collecting, storing and analyzing data, makes it possible to make management decisions to optimize the volume and timing of measures for specific prevention of plague in the territories of natural foci of infection and in institutions that ensure the implementation of work with pathogens of especially dangerous infections.*

Keywords:

No conflict of interest to declare.

Acknowledgment

We would like to express our gratitude to the management and staff of the Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Kalmykia, Elista Anti-Plague Station, Astrakhan Anti-Plague Station for their help in organizing the collection of clinical material.

For citation: *Kudryavtseva OM, Kozhevnikov VA, Yashechkin YuI et al. Information support for monitoring post-vaccination immunity against plague. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(3): 76–82 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-76-82.*

Введение

В исторической ретроспективе и в современный период относительного благополучия эпидемиологической обстановки по чуме в России не проводилось широкомасштабных научных исследований по оценке иммунологической эффективности вакцины чумной живой (ВЧЖ). Однако обострение в последние годы эпидемиологической обстановки в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы с зарегистрированными эпидемическими осложнениями [1], всплеск эпизоотической активности в Прикаспийском песчаном природном очаге [2], обусловили расширение мероприятий по обеспечению проведения неспецифической и специфической профилактики чумы на территории данных природных очагов и способствовали активизации научных исследований по оценке поствакцинального иммунитета у контингента риска, прививаемого ВЧЖ по эпидемическим показаниям. Специфическую профилактику чумы проводят ВЧЖ на основе вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ, производства ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. К сожалению, несмотря на более чем полувековой опыт применения вакцины, до настоящего времени не определены четкие иммунологические критерии эффективности ВЧЖ, коррелирующие с защитой от инфекции, так называемые «защитный титр», «защитные клеточные реакции». Хотя исследования в этом направлении ведутся постоянно [3–5], ключевая проблема – это отсутствие единого алгоритма для оценки иммунологической эффективности ВЧЖ. Проведение масштабной вакцинации против чумы на территориях ряда природных очагов инфекции позволило не только охарактеризовать эффективность ранее разработанного алгоритма оценки иммунологической эффективности ВЧЖ [3], но и накопить пул первичных данных о динамике реакции иммунной системы привитых против чумы лиц по целому ряда параметров. С разработкой методического подхода к комплексной оценке иммунного ответа на вакцинацию против чумы остро возникла потребность в адекватном инструментарии для работы со значительным объемом данных, получаемых в процессе многолетнего иммунологического мониторинга контингента риска, вакцинируемого ВЧЖ. В настоящее время для накопления и анализа результатов скрининговых исследований широко используют базы данных, позволяющие унифицировать сбор и проводить разноплановый анализ собранных сведений с использованием методов статистической обработки [6–8].

Цель работы – анализ эффективности применения созданной пополняемой базы данных, позволяющей проводить накопление, архивирование и систематизацию результатов мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы у привитых лицами для информационного обеспечения санитарно-эпидемиологического надзора за чумой на территориях природных очагов инфекции.

Материалы и методы

Для формирования Базы данных были использованы результаты проспективного когортного наблюдательного исследования, проводимого на территории

Прикаспийского песчаного природного очага чумы с 2016 г. по 2020 г.

В рамках исследования, утвержденного локальным Этическим комитетом ГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 5 от 02.02.2016г.; регистрационный номер IRB00005197 https://ohrp.cit.nih.gov/search/irbsearch.aspx), на основании письменного информированного согласия добровольцев проводились: анкетирование, анализ медицинской документации (форма № 025/у) и сбор клинического материала.

Среди участников исследования были лица, отнесенные к категории риска по заражению чумой (чабаны, охотники, работники сельского хозяйства), и специалисты специализированных противочумных учреждений, ежегодно прививаемые по эпидемическим показаниям против чумы.

Всего за указанный период был обследован 397 доброволец. Среди вакцинируемых участников исследования (305 человек) были сотрудники противочумных учреждений г. Астрахань (139 человек: 82 мужчины и 57 женщин) и г. Элиста (74 человека: 35 мужчин и 39 женщин), а также жители Республики Калмыкия (92 человека). Возраст добровольцев –от 22 до 69 лет (Me 41 (34;49).

Протокол исследования включал в себя анкетирование, работу с первичной медицинской документацией и забор крови до вакцинации, а также через 1, 6 и 12 месяцев после прививки ВЧЖ. Процедуру осмотра контингента риска, вакцинацию ВЧЖ и забор крови выполняли профильные специалисты медицинских организаций. Иммунологическую эффективность вакцинного препарата по анализу показателей состояния клеточного и гуморального иммунитета проводили специалисты противочумных учреждений.

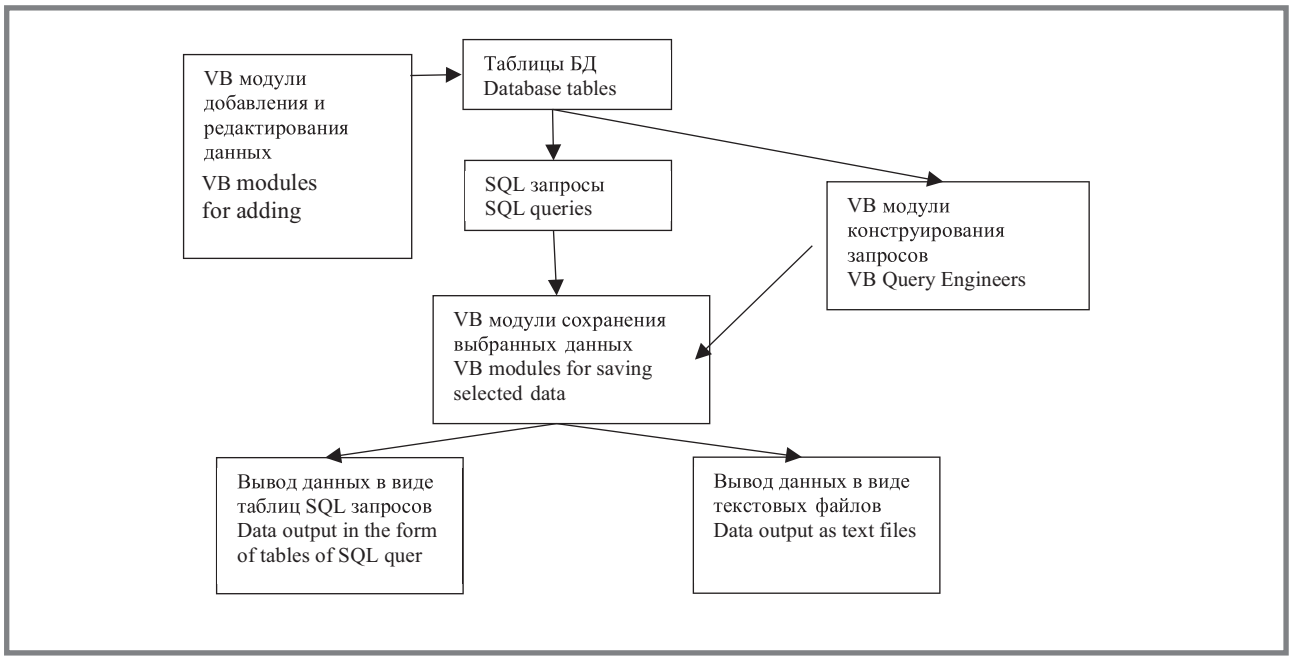
Маркерные показатели оценки уровня иммунитета у вакцинированных против чумы лиц включали в себя определение: функциональной активности лимфоцитов по спонтанной и индуцированной лигандом TLR2 Concanavalin A (ConA) продукции Th1- и Th2- ассоциированных цитокинов; определение концентрации иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgA, IgM) и уровня общего IgE; титров специфических антител к капсульному антигену (F1) чумного микроба; иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и определение маркера раннего апоптоза (CD95+); циркулирующих иммунных комплексов (ИК); аллельных вариантов генов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) II класса.

Для создания базы данных (БД) использовали интерактивную среду разработки программного обеспечения Visual Basic (VB) 6.0 [9] на основе запросов VB и (или) SQL, позволяющую хранить информацию на локальном компьютере или сервере с доступом из глобальной сети Internet. Программой для доступа к информации является Microsoft Access 8.0, входящая в состав Microsoft Office. Схема БД представлена на рисунке 1.

Таблицы БД содержат сведения о вакцинированных и показатели, позволяющие всесторонне характеризовать динамику реакции клеточного и гуморального ответа на вакцинацию против чумы. Каждая таблица также содержит модули сохранения данных и их вывод с помощью SQL – запросов или текстовых файлов.

Таблицы соединены между собой посредством уникальных кодов («ID»). Таким образом, все таблицы в БД связаны. Наличие ключевых полей в таблицах исключает дублирование записей. Таблицы

Рисунок 1. Структурно-логическая схема базы данных
Figure 1. Structural and logical diagram of the database



имеют подчиненную организацию. Главной по иерархии является таблица «Pasport», содержащая данные о вакцинируемых: идентификационный номер обследуемого (индексированное поле), фамилию, имя, отчество (Ф.И.О), пол, год рождения, социальное положение, проживание в районе (области) природного очага чумы, группу крови, пункт вакцинации, данные по типированию генов HLA II класса. Удаление записи из таблицы «Pasport» приводит к удалению соответствующих записей из таблицы «Data_VP» (данные обследования вакцинируемых по вариативным параметрам: количество предыдущих вакцинаций против чумы, год последней вакцинации, серия и номер вакцины; данные по *продукции маркерных цитокинов IFN-γ,* TNF-α, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17, *как спонтанной, так и индуцированной* ConA; титрам специфических антител к капсульному антигену (F1) чумного микроба; данных по иммунофенотипированию лимфоцитов, в том числе по маркерам CD45/CD4/CD8/CD3, CD16, CD95, CD45/CD3/CD19/CD56, CD45/CDHLADR/CD69/CD4; а также концентрации иммуноглобулинов (IgE, IgG, IgM и IgA). Добавление или удаление данных в таблице «VarParam» (характеристики вариативных параметров, название параметра, вариант параметра, периодичность обследования по месяцам) приводит к увеличению/уменьшению количества полей в таблице «Data_VP». Изменение данных в подчиненных таблицах не влияет на другие данные.

Окно «Выбор данных» (рис. 2А) позволяет получить доступ к информации о вакцинированном. Для пополнения и редактирования БД используются формы, позволяющие получить доступ к SQL и VB запросам на добавление, редактирование и удаление данных.

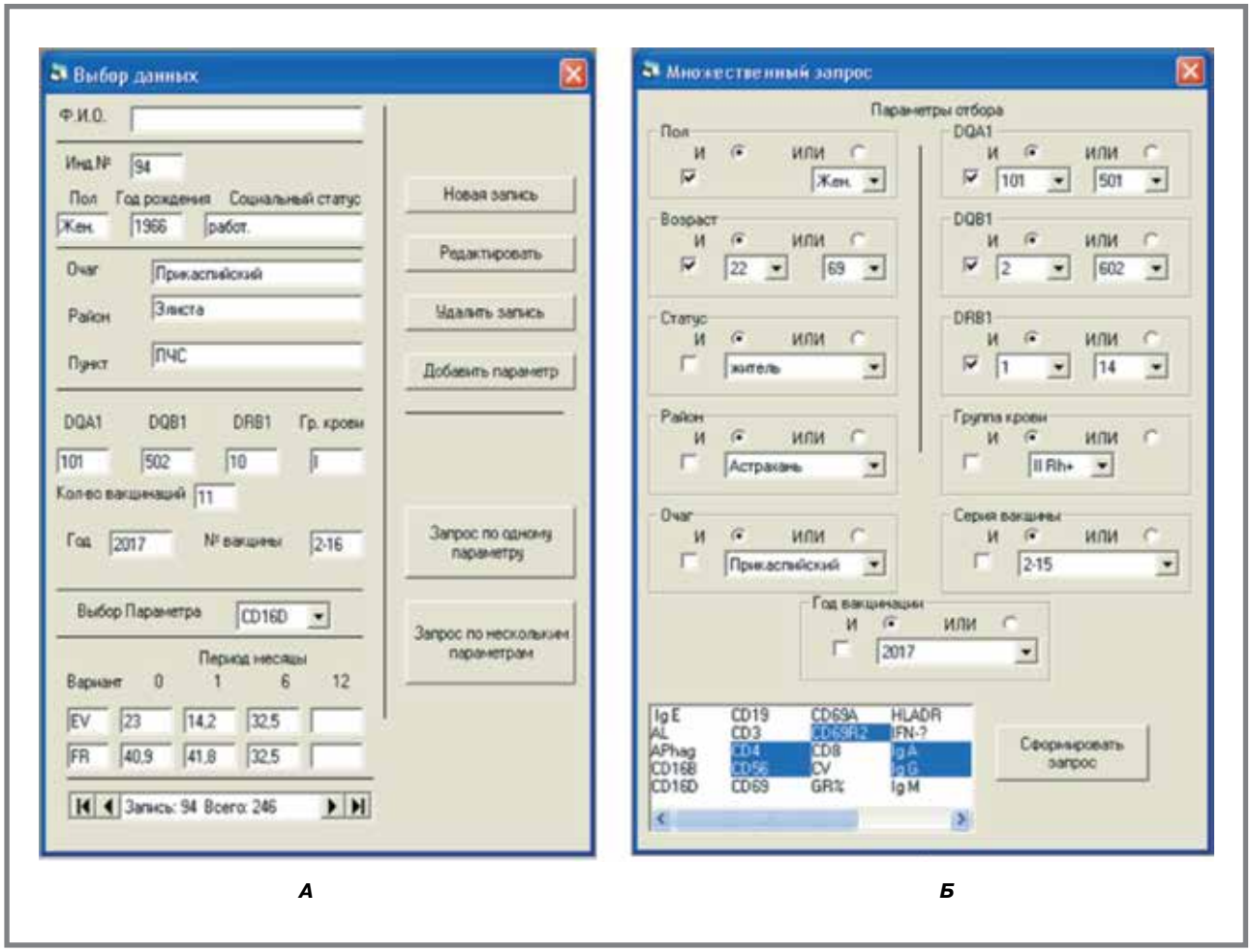
Для выбора данных и получения таблицы из совокупности связанных таблиц БД используются формы, позволяющие создавать динамические запросы на объединение и логический отбор данных с использованием функций «И – ИЛИ» путем выбора полей, удовлетворяющих заданным условиям.

Поиск данных в БД представляет собой процедуру выделения подмножеств из множества записей, которые удовлетворяют заранее поставленному условию. Пример формы представлен на рисунке 2Б.

Результаты и обсуждение

Для разработки единого алгоритма оценки уровня противочумного иммунитета у людей,

Рисунок 2. Формы динамических запросов: А – форма просмотра, редактирования и добавления данных, Б – форма создания запросов для отбора данных по нескольким диагностическим показателям
Figure 2. Forms of dynamic queries: A – a form for viewing, editing and adding data, B – a form for creating queries for selecting data for several diagnostic indicators



вакцинированных ВЧЖ, необходимо было упорядочить результаты тестов по их информационной значимости. Для решения этой задачи был систематизирован и переведен в унифицированную форму базы данных весь объем информации, полученный при поэтапной оценке показателей фактической привитости против чумы.

При создании базы данных была разработана иерархия информационных характеристик, в результате чего была сконструирована трехуровневая система, обеспечивающая возможность быстрого доступа к информации, ее хранение и добавление. Форма представления данных по созданному SQL запросу, открытая в табличном редакторе, например MS Excel, позволила анализировать данные согласно возможностям встроенных функций (рис. 3).

На сегодняшний день в БД накоплены сведения о 397 привитых против чумы добровольцах по 168 диагностическим показателям. В БД предусмотрена возможность добавления как новых участников, так и новых показателей для дальнейшего накопления и хранения информации.

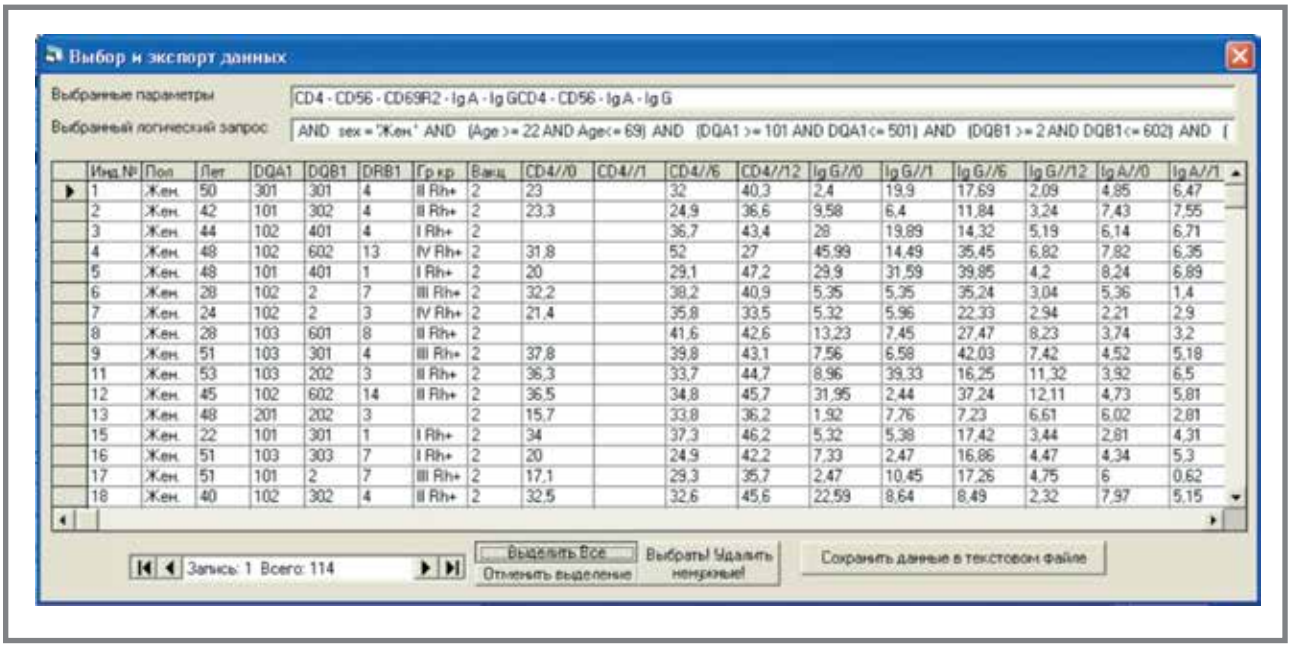
Совокупный анализ косвенных иммунологических показателей безопасности ВЧЖ, представленных в БД (циркулирующие иммунные комплексы, маркер активации раннего апоптоза CD95+, динамика значений IgE и иммунорегуляторного индекса), не выявил статистически достоверных отличий от данных условно здорового донора [10]. При оценке динамики изменения показателей клеточного и гуморального иммунного ответа на ВЧЖ, представленных в БД, было выявлено, что среди 10–15% привитых добровольцев с высоким уровнем гуморального ответа были лица в возрасте до 25 лет и лица, привитые ВЧЖ неоднократно. Доля лиц с положительной сероконверсией среди вакцинированных против чумы не достигла 100%. Анализ зависимости динамики титров специфических антител к белку F1 *Y. pestis* от кратности вакцинации показал, что у впервые вакцинированных через год после прививки доля лиц с выраженным гуморальным ответом (титр специфических антител к F1 чумного микроба 1:160 и выше) не превышала 53%. При повторной вакцинации диагностические титры наблюдали уже у 71%, а у привитых 5 и более раз титры антител на уровне 1:80 и выше регистрировали более чем у 80% вакцинированных независимо от срока наблюдения.

Иерархическая система представления данных в базе позволила выявить среди иммунокомпетентных клеток (лимфоциты, моноциты, гранулоциты, лейкоциты), несущих маркеры раннего апоптоза CD95, Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, а также Т-лимфоцитов хелперов (Th) и цитотоксических Т-лимфоцитов (Tcyt)) ключевые предикторы, наиболее информативно отражающие особенности формирования иммуногенеза на введение ВЧЖ (рис. 4).

Анализ данных по типированию генов главного комплекса гистосовместимости, II класса HLA-DQA1, HLA-DQB1 и HLA-DRB1, входящих в таблицу «Pasport» базы данных, позволил установить связь между продукцией Th1 (INF-□, TNF-α) и Th2 (IL-4) ассоциированных цитокинов и аллельными вариантами генов DQB1*05:01, HLA-DQB1 *03:02, а также HLA-DQA1 *02:01 и HLA-DQA1 *05:01 [11].

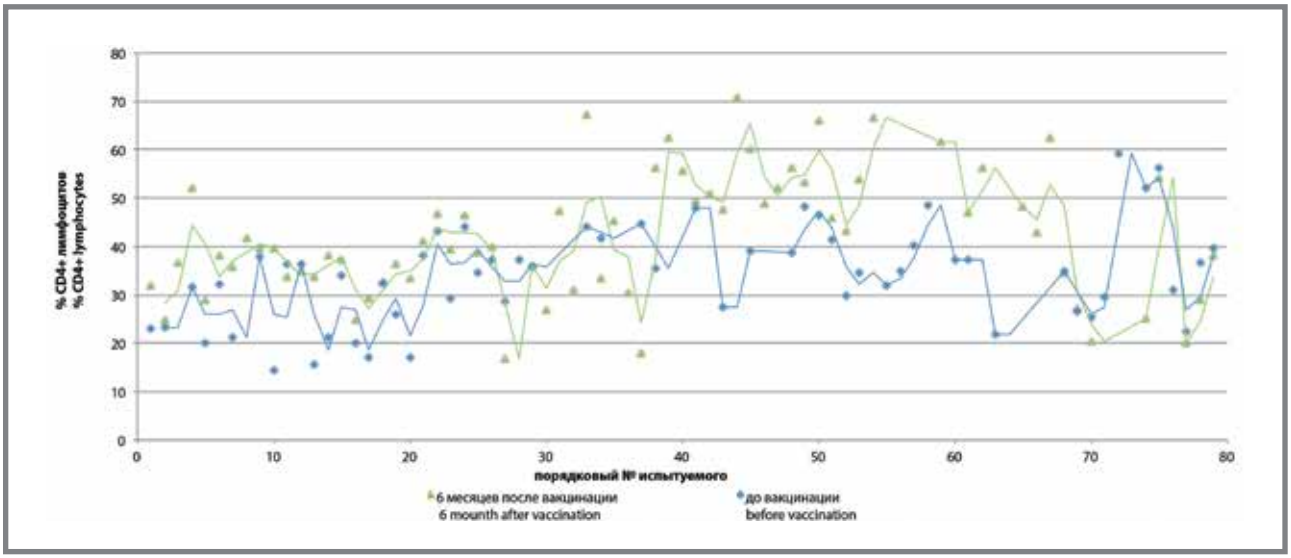
Использование БД при планировании мероприятий по специфической профилактике чумы в конкретном природном очаге инфекции с учетом индивидуальных показателей иммунореактивности лиц, которым планируется проведение

Рисунок 3. Форма представления данных запроса, создания подзапросов и экспорта данных
Figure 3. Form for presenting query data, creating subqueries and exporting data



Инд.№	Пол	Лет	DQA1	DQB1	DRB1	Гр.кр	Вакц	CD4//0	CD4//1	CD4//6	CD4//12	Ig G//0	Ig G//1	Ig G//6	Ig G//12	Ig A//0	Ig A//1
1	Жен.	50	301	301	4	II Rh+	2	23		32	40,3	2,4	19,9	17,69	2,09	4,85	6,47
2	Жен.	42	101	302	4	II Rh+	2	23,3		24,9	36,6	9,58	6,4	11,84	3,24	7,43	7,55
3	Жен.	44	102	401	4	I Rh+	2			36,7	43,4	28	19,89	14,32	5,19	6,14	6,71
4	Жен.	48	102	602	13	IV Rh+	2	31,8		52	27	45,99	14,49	35,45	6,82	7,82	6,35
5	Жен.	48	101	401	1	I Rh+	2	20		29,1	47,2	29,9	31,59	39,85	4,2	8,24	6,89
6	Жен.	28	102	2	7	III Rh+	2	32,2		39,2	40,9	5,35	5,35	35,24	3,04	5,36	1,4
7	Жен.	24	102	2	3	IV Rh+	2	21,4		35,8	33,5	5,32	5,96	22,33	2,94	2,21	2,9
8	Жен.	28	103	601	8	II Rh+	2			41,6	42,6	13,23	7,45	27,47	8,23	3,74	3,2
9	Жен.	51	103	301	4	III Rh+	2	37,8		39,8	43,1	7,56	6,58	42,03	7,42	4,52	5,18
11	Жен.	53	103	202	3	II Rh+	2	36,3		33,7	44,7	8,96	39,33	16,25	11,32	3,92	6,5
12	Жен.	45	102	602	14	II Rh+	2	36,5		34,8	45,7	31,95	2,44	37,24	12,11	4,73	5,81
13	Жен.	48	201	202	3		2	15,7		33,8	36,2	1,92	7,76	7,23	6,61	6,02	2,81
15	Жен.	22	101	301	1	I Rh+	2	34		37,3	46,2	5,32	5,38	17,42	3,44	2,81	4,31
16	Жен.	51	103	303	7	I Rh+	2	20		24,9	42,2	7,33	2,47	16,86	4,47	4,34	5,3
17	Жен.	51	101	2	7	III Rh+	2	17,1		29,3	35,7	2,47	10,45	17,26	4,75	6	0,62
18	Жен.	40	102	302	4	II Rh+	2	32,5		32,6	45,6	22,59	8,64	8,49	2,32	7,97	5,15

Рисунок 4 Сравнительный анализ изменения показателя CD4+ лимфоцитов, у людей, привитых против чумы, в зависимости от срока после вакцинации
Figure 4 Comparative analysis of changes in the CD4+ lymphocyte count in people vaccinated against plague, depending on the period after vaccination



вакцинации, открывает перспективы для персонифицированного подхода к проведению специфической профилактики контингенту риска или персоналу противочумных учреждений.

Информационное обеспечение эпидемиологического надзора, включая и инструментарий для сбора и хранения данных в виде специализированных баз данных, направлено на повышение эффективности профилактических мероприятий на территориях природных очагов чумы. Сведения, аккумулированные в БД, обеспечивая быстрый доступ к информации о вакцинируемом против чумы контингенте, позволяют вести мониторинг реактивности иммунной системы, отслеживать плановые показатели прививочной работы, корректировать действия медицинских организаций с учетом установленных фактов неблагоприятного воздействия ВЧЖ на иммунную систему обследуемого или необходимости разработки комплекса мероприятий, направленных на повышение иммунологической компетентности либо составление индивидуального графика вакцинации.

Отличительными чертами современных баз данных (реестров), как и разработанной БД «Показатели мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы [RU 2019620831], является возможность ввода данных в режиме реального времени, динамический мониторинг множества различных показателей на любом уровне (город, область, конкретная территория).

Разработанная БД облегчает отбор основных показателей, характеризующих выраженность иммунологического ответа на ВЧЖ, и позволяет проводить сравнительный анализ между индивидуальными показателями иммунных реакций у вакцинированных против чумы лиц, а также помогает выявлять косвенные признаки, определяющие риск развития неадекватного иммунного ответа на прививку.

Использование БД позволяет решать и задачи научного плана, проводить многофакторный анализ и устанавливать зависимость индивидуальных показателей иммунного ответа на ВЧЖ и общих тенденций иммуногенеза от таких факторов, как пол, возраст, кратность предыдущих вакцинаций и HLA-гаплотип вакцинированных лиц [11]. Принято считать, что функционирование иммунной системы контролируется генетическими детерминантами, так или иначе связанными с генами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). Исследования показали, что продукция TNF-a и IL-4 и IL-10 может быть ассоциирована с генами HLA [12], что и подтверждают наши данные по различиям продукции Th1- и Th2-ассоциированных цитокинов в зависимости от конкретного набора аллельных вариантов генов HLA у обследованных волонтеров. Такая зависимость объясняется тем, что гены цитокинов либо входят в локус главного комплекса гистосовместимости, либо являются индукторами экспрессии молекул HLA.

Зависимость динамики сероконверсии от кратности предыдущих вакцинаций против чумы, установленная в результате изучения показателей антительного ответа, согласуется с опубликованными результатами многофакторного анализа, согласно которым частота вакцинации является статистически значимым фактором, влияющим на уровень антител к белку F1 *Y. pestis* [13]. Так как прямая зависимость между серопозитивностью и защитой от чумы отсутствует, существует потребность в исследовании коррелятивной связи между ключевыми показателями иммунологической перестройки в динамике, когда множество параметров клеточных и гуморальных иммунных

ответов могут оцениваться с использованием возможностей современных компьютерных технологий. В решении этой задачи значимую роль играет четко структурированный массив информационных данных, представленный в БД.

Полученные в ходе иммунологического мониторинга данные по динамике иммуногенеза всех типов иммунокомпетентных клеток позволили выявить группы людей с нормальной, высокой и низкой иммунной реактивностью на антигены чумного микроба или выделить лиц, реагирующих на ВЧЖ преимущественно по клеточному, гуморальному или смешанному типу [10].

Таким образом, внедрение информационных технологий, основанных на использовании современных баз для сбора, хранения и анализа данных, позволяет принимать управленческие решения по оптимизации объема и сроков проведения мероприятий по специфической профилактике чумы на территориях природных очагов инфекции и в учреждениях, обеспечивающих выполнение работ с возбудителями особо опасных инфекций.

Литература

1. *Корзун В. М., Балахонов С.В., Косилко С.А. и др. Особенности эпизоотической и эпидемической активности Горно-Алтайского природного очага чумы в 2012–2016 годах. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 1 (92). – С. 36–38.*
2. *Попов Н. В., Карнаухов И. Г., Пакскина Н. Д. и др. Оценка современной эпидемиологической обстановки в природных очагах чумы мира. Повышение эффективности эпидемиологического надзора в природных очагах чумы Российской Федерации и прогноз их эпизоотической активности на 2019 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2019; 1:81–88. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-81-88.*
3. *Бугоркова С. А., Щуковская Т. Н., Микшис Н. И. и др. Научно-методическое обеспечение мероприятий по проведению иммунологического мониторинга вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территориях природных очагов инфекции. Проблемы особо опасных инфекций. 2018;(2):6–13. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-2-6-13*
4. *Дятлов И. И., Фирстова В. В., Бондаренко Н. Л. и др. Стратегия оценки поствакцинального иммунитета против чумы и туляремии. Аллергология и иммунология. 2016 Том 17 № 2. с. 112–114*
5. *Фирстова В. В., Калмантаева О. В., Горбатов А. А. и др. Оценка специфического гуморального и клеточного иммунитета у людей, периодически вакцинирующихся против чумы. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015, №3:62–68. DOI: 10.14427/jipai.2015.3.62*
6. *Houe, H, Egenvall, A, Virtala, AM, et al. Databases in veterinary medicine – validation, harmonisation and application: introduction. Acta Vet Scand 53, S1 (2011). https://doi.org/10.1186/1751-0147-53-S1-S1*
7. *Norton YuA, Andersen V. Design of Applications on the base of Original Version of Access 97 Software. Translated from the English. SPb.; 2000. 656 p.*
8. *Корнеев В. В., Гареев А. Ф., Васютин С. В., Райх В. В. Базы данных. Интеллектуальная обработка информации. Нолидж. 2000. 352 с.*
9. *Visual Basic 6.0. Translated from the English. SPb.; 1998. 992 p.*
10. *Бугоркова С. А., Клюева С. Н., Кудрявцева О. М. и др. Иммунологический мониторинг вакцинированных против чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге для оценки и управления рисками здоровью населения // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 121–129. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.14*
11. *Кудрявцева О. М., Гончарова А. Ю., Бугоркова С. А. и др. Анализ факторов, влияющих на иммунологическую реактивность лиц, вакцинированных живой чумной вакциной. Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 6 (327). С. 17–24. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-327-6-17-24*
12. *Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Kennedy R.B., et al. Vaccinomics and a new paradigm for the development of preventive vaccines against viral infections. // OMICS. – 2011. – V.15, № 9, P.625–636. DOI: 10.1089/omi.2011.0032*
13. *Sagiyev Z, Berdibekov A, Bolger T, et al. (2019) Human response to live plague vaccine EV, Almaty region, Kazakhstan, 2014-2015. PLoS ONE 14(6): e0218366. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218366*

References

1. *Korzun V.M., Balakhonov S.V., Kosilko S.A., et al Features of the epizootic and epidemic activity of the Gorno-Altai natural plague focus in 2012-2016 [Text] // Epidemiology and vaccine prevention. - 2017. - No. 1 (92). - S. 36–38.*
2. *Popov N.V., Karnaukhov I.G., Pakskina N.D., et al. Assessment of the current epidemiological situation in the natural foci of the plague of the world. Increasing the efficiency of epidemiological surveillance in natural plague foci in the Russian Federation and forecasting their epizootic activity for 2019. Problems of especially dangerous infections. 2019; 1: 81–88. DOI: 10.21055 / 0370-1069-2019-1-81-88.*
3. *Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., et al Scientific and methodological support of measures for the immunological monitoring of persons vaccinated against plague living in the territories of natural foci of infection. Problems of especially dangerous infections. 2018; (2): 6–13. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-2-6-13*
4. *Dyatlov I.I., Firstova V.V., Bondarenko N.L., et al A strategy for evaluating post-vaccination immunity against plague and tularemia. Allergology and Immunology. 2016 Volume 17 No. 2 p. 112–114*
5. *Firstova V. V., Kalmantaeva O. V., Gorbatov A.A., et al. Evaluation of specific humoral and cellular immunity in people periodically vaccinated against plague. Immunopathology, allergology, infectology. 2015, no. 3: 62–68. DOI: 10.14427 / jipai.2015.3.62*
6. *Houe, H., Egenvall, A., Virtala, AM.. et al. Databases in veterinary medicine – validation, harmonisation and application: introduction. Acta Vet Scand 53, S1 (2011). https://doi.org/10.1186/1751-0147-53-S1-S1*
7. *Norton Yu.A., Andersen V. Design of Applications on the base of Original Version of Access 97 Software. Translated from the English. SPb.; 2000. 656 p.*
8. *Korneev V.V., Gareev A.F., Vasyutin S.V., Raikh V.V. Databases. Intelligent information processing. Knowledge. 2000. 352 p.*
9. *Visual Basic 6.0. Translated from the English. SPb.; 1998. 992 p.*
10. *Bugorkova S.A., Klyueva S.N., Kudryavtseva O. M., et al Immunological monitoring of vaccinated against plague in the Caspian sandy natural focus for the assessment and management of public health risks // Health risk analysis. - 2020. - No. 4. - P. 121–129. DOI: 10.21668 / health.risk / 2020.4.14*
11. *Kudryavtseva O.M., Goncharova A.Yu., Bugorkova S.A., et al Analysis factors influencing the immunological reactivity of persons vaccinated with a live plague vaccine print Public health and environment. 2020. No. 6 (327). S. 17–24. DOI: 10.35627 / 2219-5238 / 2020-327-6-17-24*
12. *Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Kennedy R.B., et al. Vaccinomics and a new paradigm for the development of preventive vaccines against viral infections. // OMICS. – 2011. – V. 15, № 9, P. 625–636. DOI: 10.1089/omi.2011.0032*
13. *Sagiyev Z, Berdibekov A, Bolger T, et al. Human response to live plague vaccine EV, Almaty region, Kazakhstan, 2014-2015. PLoS ONE 14(6): e0218366. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218366*

Об авторах

- **Ольга Михайловна Кудрявцева** – к. б. н., старший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУЗ Российский научно- исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, г. Саратов, Российская Федерация. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0002-9894-3394.
- **Виталий Александрович Кожевников** – младший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, Россия, Саратов, ул. Университетская, 46. +7 (8452) 26-21-31 (служебный). Факс +7 (8452) 51-52-12 (служебный). 787868@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7267-7027.
- **Юрий Иванович Яшечкин** – к. м. н., старший научный сотрудник отдела микробиологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, г. Саратов, Российская Федерация. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0002-8864-9466.
- **Светлана Александровна Бугоркова** – д. м. н., заведующая отделом иммунологии ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, г. Саратов, Российская Федерация. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0001-7548-4845.

Поступила: 24.02.2021. **Принята к печати:** 20.05.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga M. Kudryavceva** – Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Department of Immunology, Federal State Institution of Healthcare, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Rospotrebnadzor, 410005, Saratov, Russian Federation. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0002-9894-3394.
- **Vitaliy A. Kozhevnikov** – Junior Researcher, Immunology Department, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe» of Rospotrebnadzor, 410005, Russia, Saratov, Universitetskaya str., 46. +7 (8452) 26-21-31 (service). Fax +7 (8452) 51-52-12 (service). 787868@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7267-7027.
- **Yuriy I. Yashechkin** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Microbiology, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Rospotrebnadzor, 410005, Saratov, Russian Federation. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0002-8864-9466.
- **Svetlana A. Bugorkova** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Immunology, Russian Research Anti-Plague Institute Microbe, Rospotrebnadzor, 410005, Saratov, Russian Federation. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0001-7548-4845

Received: 24.02.2021. **Accepted:** 20.05.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.